

Badanie TRANSCEND — co powinien o nim wiedzieć kardiolog, hipertensjolog i internista?

Krzysztof J. Filipiak

Badanie TRANSCEND zamyka wielką trójkę badań telmisartanowych (ONTARGET, PROFESS, TRANSCEND) i czyni z tego właśnie sartanu najlepiej przebadany pod względem paciento-lat obserwacji lek z grupy antagonistów receptorów angiotensynowych typu AT1.

W badaniu tym pacjenci mający typowe wskazania do otrzymywania inhibitora konwertazy angiotensyny (inhibitora ACE), ale niemogący ich przyjmować z powodu przeciwwskazań i nietolerancji, randomizowani byli do otrzymywania telmisartanu w dawce 80 mg/d. lub placebo.

Aby porównać wyniki badania TRANSCEND ze znanym i ogłoszonym w 2000 roku badaniem HOPE (ramipril *vs.* placebo), należy pamiętać, że sens takiego porównania — przy tych samych kryteriach włączenia — dotyczyć może wyłącznie tak samo zdefiniowanego punktu końcowej obserwacji.

Pamiętajmy, że punktem tym był pierwszorzędowy punkt obserwacji w badaniu HOPE, a drugorzędowy punkt obserwacji w badaniu TRANSCEND (zgon sercowo-naczyniowy/zawał serca/udar mózgu). W badaniu TRANSCEND punkt pierwszorzędowy poszerzono o czwarty składnik — coraz bardziej krytykowany w świecie *evidence-based medicine* (EBM), nie do końca zdefiniowany i poddający się wielu zmiennym zakłócającym punkt obserwacji „hospitalizacja z przyczyn niewydolności serca”. Zastrzeżenie to zilustrowano poniżej:

Pierwszorzędowy punkt końcowej obserwacji w badaniu HOPE = drugorzędowy punkt końcowej obserwacji w badaniu TRANSCEND

Przyjrzyjmy się zatem tak samo zdefiniowanym punktom końcowym. Ramipril w badaniu HOPE zmniejszał — w stosunku do placebo — ryzyko zgonu, zawału serca i udaru mózgu o 22%, telmisartan w badaniu TRANSCEND — w stosunku do placebo

zmniejszał ten punkt końcowy o 13%. Biorąc pod uwagę różnice w zakresie charakterystyki obu grup (badanie TRANSCEND — program kliniczny „młodszy” o 8 lat — pacjenci lepiej leczeni, w większym odsetku otrzymujący standardową terapię), można uznać, że wyniki obu programów są porównywalne. Popatrzmy chociażby na odsetek pacjentów otrzymujących statyny, beta-adrenolityki czy leki przeciwpłytkowe w badaniach HOPE i TRANSCEND. Odsetki te wynoszą odpowiednio: 28,9% *vs.* 54,4% oraz 39,5% *vs.* 57,6% i 75% *vs.* 85%.

Populacja badania TRANSCEND jest też nieco inna niż badania HOPE pod względem rozkładu etnicznego (bardziej różnorodna), jest w niej również rekordowo dużo kobiet (43% włączonych osób do badania — swoją drogą, to ciekawe zjawisko, że „nietolerancja inhibitora ACE” stanowiła tak silny czynnik preselekcji w zakresie rozkładu płci; może to odzwierciedlać kłopoty z włączaniem chorych do tego badania, bowiem w takiej właśnie sytuacji, o czym nie przeczytacie Państwo w żadnej publikacji, zaczyna się aktywne poszukiwanie uczestników badania w grupach, w których z reguły mniej chętnie randomizuje się chorych). Warto pamiętać o tych kilku odmiennościach, porównując wyniki badania TRANSCEND z badaniem HOPE.

Od dawna wiadomo, że trudniej uzyskać „lepsze wyniki” w wyjściowo „zdrowszych” populacjach. Im mniejsze ryzyko sercowo-naczyniowe populacji, tym mniej zgonów i zdarzeń wieńcowych, tym mniejsza względna redukcja ryzyka osiągnana przez zastosowanie aktywnie działającej substancji. W tabeli I przedstawiono zestawienie częstości występowania podstawowych punktów końcowej obserwacji w trakcie trwania badania HOPE i TRANSCEND.

Kolejnym, pośrednim argumentem na rzecz twierdzenia, że w badaniu TRANSCEND telmisartan wypadł podobnie jak ramipril w badaniu HOPE, są oczywiście wyniki badania ONTARGET,

Tabela I. Roczna częstość występowania wybranych zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji badania TRANSCEND w porównaniu z populacją badania HOPE — raportowane dane dotyczą grup placebo

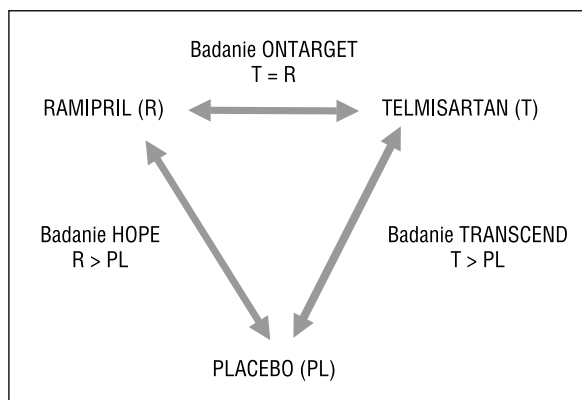
Table I. The annual frequency of selected major cardiovascular events reported in the placebo groups of HOPE and TRANSCEND trials

	HOPE	TRANSCEND
Główny pierwszorzędowy punkt końcowy	4,4%	3,5%
Zawał serca	3,06%	1,09%
Udar mózgu	1,1%	0,9%
Niewydolność serca – nowe przypadki	2,40%	1,49%
Zgon sercowo-naczyniowy	1,8%	1,5%

w którym w identycznej pod względem kryteriów włączenia populacji osób, telmisartan okazał tak samo skuteczny jak ramipril w zakresie wszystkich zdefiniowanych przed rozpoczęciem badania punktów końcowych. Rozumowanie to ilustruje rycina 1.

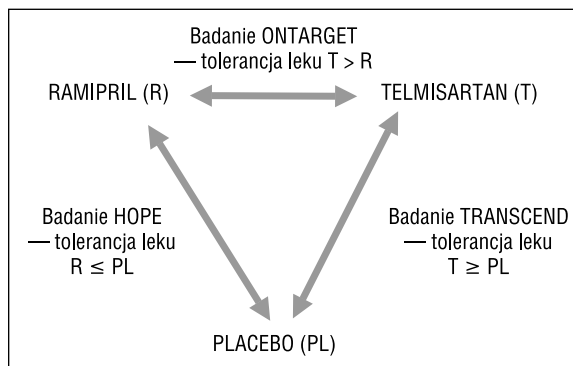
O czym jeszcze należy pamiętać, analizując wyniki badania TRANSCEND? Wydaje mi się, że warto wspomnieć o czterech ważnych kwestiach:

Po pierwsze, w badaniu TRANSCEND po raz kolejny okazało się, że lek jest doskonale tolerowany przez chorych. Już w badaniu ONTARGET zauważono, że telmisartan tolerowany był lepiej od ramiprilu. W badaniu TRANSCEND obserwuje się na-



Rycina 1. Podsumowanie głównych wyników trzech wielkich badań klinicznych w podobnych populacjach pacjentów podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego: badaniu HOPE (ramipril vs. placebo), ONTARGET (ramipril vs. telmisartan) i TRANSCEND (telmisartan vs. placebo) — redukcja ryzyka zgonu/zawału serca/udaru mózgu

Figure 1. The summary of the main outcomes of HOPE (ramipril vs placebo), TRANSCEND (telmisartan vs placebo) and ONTARGET (telmisartan vs ramipril) trials in the similar populations of the elevated cardiovascular risk. The summary applies to the most important endpoint of those trials — the composite reduction of death/myocardial infarction/stroke

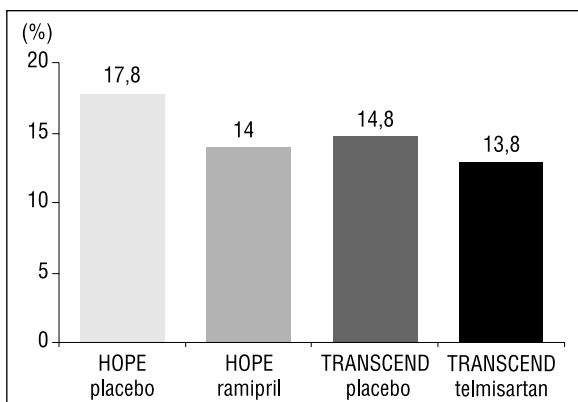


Rycina 2. Podsumowanie głównych wyników odnoszących się do tolerancji leczenia w trzech wielkich badaniach klinicznych w podobnych populacjach pacjentów podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego: badaniu HOPE (ramipril vs. placebo), ONTARGET (ramipril vs. telmisartan) i TRANSCEND (telmisartan vs. placebo)

Figure 2. The summary of the main outcomes of HOPE (ramipril vs placebo), TRANSCEND (telmisartan vs placebo) and ONTARGET (telmisartan vs ramipril) trials in the similar populations of the elevated cardiovascular risk. The summary applies to the tolerability aspects of those trials

wet, na granicy istotności statystycznej ($p = 0,055$), lepszą tolerancję telmisartanu niż placebo! Wynik taki nie powinien nas dziwić, ponieważ już wcześniejsze rezultaty badań sartanowych dowodziły, że chorzy, w randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach klinicznych, rzadziej odczuwali na przykład bóle głowy, gdy przyjmowali sartan niż gdy przyjmowali placebo. Uzasadnienie patofizjologiczne tych obserwacji było zawsze kontrowersyjne, a nasza wiedza o przechodzeniu leku do ośrodkowego układu nerwowego i ewentualnym wpływie na ośrodkowy układ renina–angiotensyna–aldosteron jest zbyt mała, aby odnieść się merytorycznie do tych zjawisk. Niemniej, analogicznie do ryciny 1, można zaprezentować wyniki „badań tolerancji ramiprilu i telmisartanu” w trzech wspomnianych wielkich badaniach klinicznych: HOPE, ONTARGET, TRANSCEND (ryc. 2).

Po drugie, kiedy porównamy częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon/zawał serca/udar mózgu) w badaniu HOPE z tak samo zdefiniowanym punktem drugorzędowym w badaniu TRANSCEND, wyraźnie widać, że ochrona, jaką uzyskują pacjenci otrzymujący telmisartan, jest podobna jak przy podawaniu ramiprilu. Relatywnie większa redukcja tak zdefiniowanego punktu końcowego w badaniu HOPE wynika, jak widzimy na rycinie 3, z różnicy pomiędzy grupą leczoną aktywnie a grupą placebo w badaniu HOPE — jeżeli porównamy natomiast wszystkie cztery grupy randomizacji obu tych badań, w praktyce najlepiej rokowała grupa aktywnie leczona telmisartanem w badaniu TRANSCEND (najmniejszy, 13-procentowy odsetek występowania tak zdefiniowanego punktu końcowego) (ryc. 3).



Rycina 3. Porównanie całkowitej częstości występowania liczonych łącznie: zgonu/zawału serca/udarów mózgu w populacjach randomizowanych do przyjmowania placebo lub aktywnego leczenia w badaniu HOPE (ramipril vs. placebo) i TRANSCEND (telmisartan vs. placebo)

Figure 3. The comparison of the composite death/myocardial infarction/stroke frequency in the four groups of patients: ramipril group in HOPE, placebo group in HOPE, telmisartan group in TRANSCEND, placebo group in TRANSCEND

Po trzecie, biorąc pod uwagę wszystkie ograniczenia i trudności związane z wykonywaniem współcześnie wielkich badań klinicznych w populacjach coraz niższego wyjściowego ryzyka, coraz lepiej leczonych, warto wykorzystać moment publikacji badania TRANSCEND i porównać jego wyniki z drugim badaniem klinicznym, w którym telmisartan porównywany był z placebo. Badanie takie to program kliniczny PROFESS. W wykonanej i zaprezentowanej w trakcie Europejskiego Kongresu Kardiologicznego metaanalizie obu badań dowiedziono, że ich złożenie powoduje, że korzyści w zakresie przyjmowania telmisartanu są istotne statycznie, a ochronna rola telmisartanu nie podlega żadnej dyskusji. Wniosek stąd prosty

— w takich populacjach jak ta złożona z osób włączonych do badań TRANSCEND i PROFESS — liczebność grupy musi być dzisiaj kalkulowana za pomocą nowych metod, uwzględniających coraz lepsze leczenie pacjentów: tylko w bardzo dużych, obserwowanych grupach (tutaj — metaanaliza obu badań to łącznie 26 258 osób) możemy uzyskiwać równie korzystne wyniki redukcji ryzyka, jakie zaledwie 8 lat temu uzyskiwaliśmy w populacji mniejszej niż 10 000 osób w badaniu HOPE z ramipriem w podobnym czasie obserwacji. Metaanalizy te przedstawiono w tabelach II. i III.

Po czwarte, przyglądając się wynikom badania TRANSCEND, można zauważyć inne, niepierwszorzędowe punkty końcowej obserwacji, dla których udowodniono korzystne działanie telmisartanu (istotnie statycznie: zmniejszenie liczby hospitalizacji sercowo-naczyniowych, przerostu lewej komory, złożonego punktu końcowego — powikłania cukrzycy: makro-, mikroangiopatia i mikroalbuminuria). Telmisartan był bardzo dobrze tolerowany nawet u osób z wywiadem obrzęku naczynioruchowego (jest to przeciwwskazanie dla podawania inhibitorów ACE, nie stanowi jednak przeciwwskazania do podawania sartanów). Wśród 337 osób włączonych do badania TRANSCEND, którzy mieli w wywiadzie ciężkie reakcje uczuleniowe po zastosowaniu w przeszłości inhibitora ACE, nikt nie doświadczył obrzęku naczynioruchowego po włączeniu terapii telmisartanem.

Podsumowując te kilka najważniejszych refleksji nad badaniem TRANSCEND, podkreślimy jeszcze raz, że jego wyniki muszą być analizowane w kontekście dwóch ogłoszonych w tym samym czasie badań: PROFESS i ONTARGET, a wnioski co do zastosowania leku w powszechnej prewencji sercowo-naczyniowej u osób po 55. roku życia — w kontekście największego badania klinicznego porównującego inhi-

Tabela II. Wyniki metaanaliz badania TRANSCEND i PROFESS w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego badania TRANSCEND (liczone łącznie: zgon/zawały serca/udary mózgu i hospitalizacje z przyczyn niewydolności serca)

Table II. TRANSCEND and PROFESS meta-analysis outcomes: the primary endpoint as defined by the TRANSCEND trialists: death/myocardial infarction/stroke/hospitalization due to the heart failure

	Telmisartan n (%)	Placebo n (%)	Telmisartan vs. placebo	
			Ryzyko vs. (95% CI)	Wartość p
PROFESS	n = 10 146 1367 (13,5%)	n = 10 186 1463 (14,4%)	0,93 (0,86–1,01)	0,0669
TRANSCEND	n = 2954 465 (15,7%)	n = 2972 504 (17,0%)	0,91 (0,80–1,05)	0,2053
Łącznie	n = 13 100 1832 (14,0%)	n = 13 158 1967 (14,9%)	0,93 (0,86–0,99)	0,0264

Test heterogeniczności; wartość p = 0,8560

Tabela III. Wyniki metaanaliz badania TRANSCEND i PROfESS w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego badania HOPE/drugorzędowego punktu końcowego badania TRANSCEND (liczone łącznie: zgony/zawały serca/udary mózgu)

Table III. TRANSCEND and PROFESS meta-analysis outcomes: the primary endpoint as defined by the HOPE trialists and the same secondary endpoint as defined by the TRANSCEND trialists: death/myocardial infarction/stroke

	Telmisartan n (%)	Placebo n (%)	Telmisartan vs. placebo	
			Ryzyko vs. (95% CI)	Wartość p
PROfESS	n = 10 146 1289 (12,7%)	n = 10 186 1377 (13,5%)	0,93 (0,86–1,01)	0,0855
TRANSCEND	n = 2954 384 (13,0%)	n = 2972 440 (14,8%)	0,86 (0,74–1,00)	0,045
Łącznie	n = 13 100 1673 (12,8%)	n = 13 158 1817 (13,8%)	0,91 (0,85–0,98)	0,0126

Test heterogenicności; wartość p = 0,3375

bitor ACE z sartanem w takiej populacji osób — badania ONTARGET. Właśnie to badanie, którego program kliniczny TRANSCEND był niejako tylko „odpryskiem” (badacze włączali do programu TRANSCEND chorych spełniających kryteria ONTARGET,

ale nietolerujących inhibitorów ACE), narzuca nam aktualnie dogmat porównywalnych korzyści ze stosowania ramiprilu w stosunku do stosowania telmisartanu u wszystkich chorych podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego po 55. roku życia.

Adres do korespondencji: prof. nadzw. dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa